



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0042648
 (43) 공개일자 2010년04월26일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) Int. Cl.
 <i>A61B 5/00</i> (2006.01) <i>A61K 49/00</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2010-7003324</p> <p>(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년08월14일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2010년02월12일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2008/060726</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2009/022003
 국제공개일자 2009년02월19일</p> <p>(30) 우선권주장
 07114334.1 2007년08월14일
 유럽특허청(EPO)(EP)
 08004694.9 2008년03월13일
 유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인
 미베니온 게엠베하
 독일 베를린 10115 로베르트-코흐-플라쯔 4</p> <p>(72) 발명자
 바흐너, 펠트
 독일 10435 베를린 하게나우어 스트라췌 8</p> <p>(74) 대리인
 양영준, 정은진, 백만기</p> |
|--|--|

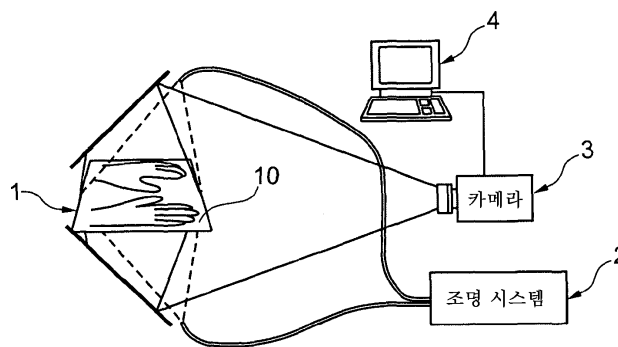
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 류마티스 관절염 등의 염증성 질환의 진단 또는 진단 준비 및/또는 치료 모니터링 장치 및 절차

(57) 요약

본 발명의 제1 양태는 류마티스 관절염 등의 염증성 질환의 진단 및/또는 치료 모니터링 장치에 관한 것이다. 이 장치는 사람의 적어도 하나의 말단 신체 부위(11)를 보유하는 적어도 받침대 또는 지지대 장치(1)를 포함한다. 그에 따라, 상기 지지대 장치는 적어도 하나의 말단 신체 부위, 양호하게는 2개의 말단 신체 부위, 예를 들어 2개의 손이 가능한 한 오랫동안 편안하고 움직이지 않게 놓여 있게 하는 것을 용이하게 한다. 이 지지대 장치는 들어간 곳, 사발 모양의 함몰부, 솟아난 곳, 탄성 또는 비탄성 끈 및/또는 고리 등의 다양한 부속물을 갖는 받침대를 구비하고 있을 수 있다. 게다가, 적어도 하나의 여기 광원(2)이 적어도 정의된 여기 파장의 방사로 하나의 말단 신체 부위를 적어도 부분적으로 조명한다. 게다가, 적어도 하나의 이미지 센서(3)가 말단 신체 부위로부터의 적어도 하나의 기준 신호는 물론 말단 신체 부위(11)의 ROI(region of medical interest)로부터의 몇개의 신호를 포착하기 위해 포함되어 있다. 게다가, 본 발명에 관련된 장치는 기준 신호를 ROI(region of medical interest)로부터의 신호들과 비교하는 비교기를 포함한다.

대표도 - 도6



특허청구의 범위

청구항 1

류마티스 관절염 등의 염증성 질환의 진단 및/또는 치료 모니터링 장치로서,

- 사람의 적어도 하나의 말단 신체 부위(11)를 보유하는 적어도 받침대 또는 지지대 장치(1),
 - 적어도 하나의 정의된 여기 파장의 방사로 적어도 부분적으로 상기 말단 신체 부위(11)를 조명하는 적어도 하나의 여기 광원(2),
 - 상기 말단 신체 부위(11)로부터의 적어도 하나의 기준 신호는 물론 상기 말단 신체 부위(11)의 ROI(regions of medical interest)로부터의 많은 신호들을 포착하는 적어도 하나의 이미지 센서(3), 및
 - 상기 기준 신호를 상기 ROI로부터의 신호들과 비교하는 비교기(4)
- 를 포함하는 장치.

청구항 2

류마티스 관절염 등의 염증성 질환의 영상-기반 진단 및/또는 치료 모니터링 장치로서,

상기 장치는 사람의 적어도 하나의 말단 신체 부위(11), 양호하게는 2개의 말단 신체 부위(11), 보다 양호하게는 양손(11)을 제 위치에 보유하는 받침대 또는 지지대 장치(1)를 갖는 하우징을 포함하고, 상기 지지대 장치(1)는 또한 상기 말단 신체 부위(11)를 보유하면서 상기 하우징 밖으로 이동될 수 있고 다시 상기 하우징 내로 이동될 수 있는 장치.

청구항 3

제1항 및 제2항에 따른 장치.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지지대 장치(1)가 사람의 2개의 말단 신체 부위(11), 양호하게는 양손(1)의 동시 조명 및/또는 스캐닝을 위해 적어도 30 cm x 20 cm의 양호한 면적을 갖는 배치 표면을 포함하고, 양호하게는 적어도 30 cm x 20 cm의 조명 면적을 갖는 상기 이미지 센서(3)가 상기 말단 신체 부위들로부터의 신호들의 동시 포착에 적합한 장치.

청구항 5

제1항, 제3항 및/또는 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 여기 파장이 650 nm 내지 900 nm의 파장 범위로부터 선택되는 장치.

청구항 6

제1항, 제3항, 제4항 및/또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 여기 파장이 740 nm 내지 810 nm의 파장 범위로부터 선택되는 장치.

청구항 7

제1항, 제3항, 제4항, 제5항 및/또는 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 여기 광원(20) 이외에, 상기 장치가 400 nm 내지 700 nm 및/또는 800 nm 내지 1000 nm 범위의 파장을 갖는 제2 여기 광원(21)을 포함하고, 상기 제2 여기 광원(21)이 양호하게는 반사 이미지의 포착을 위해 활성화될 수 있고 형광 신호들의 수신 동안에 비활성화될 수 있는 장치.

청구항 8

제1항, 제3항, 제4항, 제5항, 제6항 및/또는 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이미지 센서(3)가 상기 센서 칩 상에 양호하게는 이미지 신호 증폭기를 갖는, 보다 양호하게는 마이크로-채널 플레이트 및/또는 전자-증배형

증폭기를 갖는 CCD 및/또는 CMOS 카메라인 장치.

청구항 9

제1항, 제3항, 제4항, 제5항, 제6항, 제7항 및/또는 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이미지 센서(3)가 도트-스캐닝 메커니즘을 갖는 포토다이오드 또는 애벌랜치 포토다이오드를 포함하는 장치.

청구항 10

제1항, 제3항, 제4항, 제5항, 제6항, 제7항, 제8항 및/또는 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이미지 센서(3)가 검출될 신호들보다 약한 정도로 상기 여기 파장에서 상기 여기 광원(2)의 반사광을 억압하는 필터, 양호하게는 장파장 통과 필터(long-pass filter)를 포함하고, 상기 여기 광원(2)이 검출될 신호들보다 약한 정도로 상기 검출 파장에서 상기 여기 광원(2)의 반사광을 억압하는 필터, 양호하게는 단파장 통과 필터(short-pass filter)를 포함하는 장치.

청구항 11

제1항, 제3항, 제4항, 제5항, 제6항, 제7항, 제8항, 제9항 및/또는 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 여기 광원(2)이 레이저, 레이저 다이오드, LED, 및 필터들을 갖는 다색 램프(polychromatic lamp)를 포함하는 그룹으로부터 선택되는 장치.

청구항 12

제1항, 제3항, 제4항, 제5항, 제6항, 제7항, 제8항, 제9항, 제10항 및/또는 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장치가 상기 말단 신체 부위(11)의 다른쪽에 대한 적어도 추가 영상을 위한 적어도 제2 이미지 센서(3') 및/또는 경로 편향기(5)를 포함하는 장치.

청구항 13

제1항, 제3항, 제4항, 제5항, 제6항, 제7항, 제8항, 제9항, 제10항, 제11항 및/또는 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장치가 상기 비교기(4)에 의해 투여된 색소의 형광에 기초하여 상기 검출된 신호들을 비교하기에 적합한 장치.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 비교기(4)가 적어도 2개의 기준 신호들을 처리하는 장치.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 비교기(4)가 8개의 기준 신호들을 처리하는 장치.

청구항 16

제1항, 제3항, 제4항, 제5항, 제6항, 제7항, 제8항, 제9항, 제10항, 제11항, 제12항, 제13항, 제14항 및/또는 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비교기(4)가, 양호하게는 건강한 및/또는 병에 걸린 말단 신체 부위를 나타내는 적어도 확산 계수(diffusion coefficient)에 의해, 일반 기준값을 결정하기 위해 하나의 말단 신체 부위에서 혈류의 수학적 모델링을 통해 상기 측정된 기준값들을 처리하는 데 적합한 장치.

청구항 17

제1항, 제3항, 제4항, 제5항, 제6항, 제7항, 제8항, 제9항, 제10항, 제11항, 제12항, 제13항, 제14항, 제15항 및/또는 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비교기(4)가 적어도 5개의 신호들, 특히 양호하게는 상기 ROI로부터의 28개의 신호들을 처리하는 장치.

청구항 18

제1항, 제3항, 제4항, 제5항, 제6항, 제7항, 제8항, 제9항, 제10항, 제11항, 제12항, 제13항, 제14항, 제15항, 제16항 및/또는 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장치가 5 분 내지 20 분, 보다 양호하게는 최대 10 분의 기간에 걸쳐 20 밀리초 내지 10 분, 양호하게는 20 밀리초 내지 5 초, 특히 양호하게는 100 밀리초 내지 2 초의 사이클 시간으로 몇개의 신호를 주기적으로 수신하는 데 적합하고, 신호의 영상이 1 밀리초 내지 1 초의 사이클

시간으로 1개 내지 20개의 개별 신호의 평균으로 이루어져 있는 장치.

청구항 19

제1항, 제3항, 제4항, 제5항, 제6항, 제7항, 제8항, 제9항, 제10항, 제11항, 제12항, 제13항, 제14항, 제15항, 제16항, 제17항 및/또는 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장치가 시점 1에서의 n개의 측정치들의 평균값은 물론 시점 2에서의 m개의 측정치들의 평균값을 영상화하고 이어서 상기 비교기의 도움으로 처리 또는 비교할 수 있고, 상기 측정치들은 10 초 내지 20 분의 기간 내에 있는 장치.

청구항 20

제1항, 제3항, 제4항, 제5항, 제6항, 제7항, 제8항, 제9항, 제10항, 제11항, 제12항, 제13항, 제14항, 제15항, 제16항, 제17항, 제18항 및/또는 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장치가 적어도 2개의 결합된 시간-의존적인 신호의 상관 계수에 의해 적어도 하나의 ROI를 결정하는 데 적절할 수 있고, 상기 신호들이 동일한 개인 또는 2명의 서로 다른 개인들로부터 나온 것일 수 있는 장치.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장치가 말단 신체 부위(11)가 놓여 있는/놓여 있지 않은 상기 지지대 장치(1)를 차광하는 구성요소를 포함하는 장치.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지지대 장치(1)가 상기 말단 신체 부위(11) 및/또는 말단 신체 부위(11)의 각각의 손가락에 대해 적어도 거울(12), 양호하게는 V자형 거울(12), 광 검출기(13) 및/또는 경로 편향기(14), 양호하게는 유리 프리즘(14)을 포함하는 장치.

청구항 23

류마티스 관절염 등의 염증성 질환의 정량적 진단과 반정량적 진단 준비 및/또는 치료 모니터링 절차로서,

- a. 형광 색소를 경구적으로 또는 비경구적으로 환자에게 투여하는 단계,
- b. 제1항 내지 제22항 중 적어도 한 항에 따른 장치에 환자의 적어도 하나의 말단 신체 부위를 위치시키는 단계,
- c. 상기 색소의 형광을 여기하는 단계,
- d. 하나 이상의 기준 신호들 및 이 적어도 하나의 말단 신체 부위의 ROI로부터의 하나 이상의 신호들의 형광을 동시에 측정하는 단계 - 상기 기준 신호는 물론 상기 ROI로부터의 신호 둘다가 이 말단 신체 부위로부터 나온 것임 -, 및
- e. 비교기에서 상기 기준 신호들을 상기 ROI로부터의 신호들과 비교하는 단계를 포함하는 절차.

청구항 24

공간적으로 2차원인 형광 이미지를 영상화하고 및/또는 이 영상화를 준비하는 절차로서,

- a. 형광 색소를 경구적으로 또는 비경구적으로 환자에게 투여하는 단계,
- b. 제1항 내지 제22항 중 적어도 한 항에 따른 장치 내에 환자의 적어도 하나의 말단 신체 부위를 위치시키는 단계,
- c. 650 nm 내지 900 nm의 여기 파장의 방사로 상기 투여된 형광 색소를 여기시키는 단계, 및
- d. 형광 신호의 공간적으로 2차원인 이미지를 영상화하는 단계를 포함하는 절차.

청구항 25

제23항 및/또는 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 형광 색소가 폴리메틴(polymethine) 색소 부류 중의 근적외선(near-infrared) 색소인 절차.

청구항 26

제23항, 제24항 및/또는 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리메틴 색소 부류 중에서 선택되는 상기 형광 색소가 인도트리카르보시아닌(indotricarbocyanine) 색소인 절차.

청구항 27

제23항, 제24항, 제25항 및/또는 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 형광 색소가 ICG(indocyanine green)인 절차.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 적어도 한 항에 따른 장치 또는 절차에 대해 폴리메틴 색소 또는 인도트리카르보시아닌 색소 및/또는 ICG의 용도.

청구항 29

류머티스 관절염 등의 염증성 질환의 정량적 진단에서 사용하기 위한 폴리메틴 색소, 인도트리카르보시아닌 색소 및 ICG를 포함하는 그룹에서 선택되는 형광 색소를 포함하는 진단 조성물(diagnostical composition)로서, 상기 진단은,

- a. 상기 진단 조성물을 경구적으로 또는 비경구적으로 환자에게 투여하는 단계,
- b. 환자의 적어도 하나의 말단 신체 부위를 장치에 위치시키는 단계,
- c. 상기 색소의 형광을 여기하는 단계,
- d. 하나 이상의 기준 신호들 및 이 적어도 하나의 말단 신체 부위의 ROI로부터의 하나 이상의 신호들의 형광을 동시에 측정하는 단계 - 상기 기준 신호는 물론 상기 ROI로부터의 신호 둘 다가 이 말단 신체 부위로부터 나온 것임 -, 및
- e. 비교기에서 상기 기준 신호들을 상기 ROI로부터의 신호들과 비교하는 단계를 포함하는 진단 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 장치가 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 장치인 진단 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 염증성 질환의 진단 또는 진단 준비 및/또는 치료 모니터링 장치 및 절차에 관한 것이다. 형광 색소 (fluorescent dye)가 정맥주사로 투여되고, 투여 이후의 서로 다른 시점에서 손의 모든 지절간관절 (interphalangeal articulation)에서 색소의 형광(fluorescence)이 측정된다. 서로 다른 시점 및/또는 조직 부위에 관련된 값들 중에서 선택되는 적어도 2개의 측정된 형광값은 물론, 진단 및/또는 치료 모니터링을 용이하게 하기 위해 병에 걸린 관절을 건강한 관절과 구분하는 수학적 상관도 그 측정으로부터 추론된다.

배경기술

[0002] 영상 진단(diagnostic imaging)은 염증성 질환의 초기 가설(initial hypothesis) 및 감별 진단(differential diagnosis)의 중요한 부분이다. 이러한 영상 진단에서, 종래의 X-레이 및 초음파 프로세스는, 예를 들어, American College of Rheumatologists (American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Arthritis & Rheumatism 46 (2002) 328)의 추천에서 명백하게 되는 중요한 역할을 하는 반면, 질병 활동의 증거를 보여주는 기능적 절차가 자기 공명 단층 촬영(magnetic resonance tomography)에 대해 기술되어 있지만(Reiser MF et al. Skeletal Radiology 18 (1989) 591), 반정량적 수준(semi-quantitative

level)으로 기술되어 있는 것은 물론 이미지의 분석에서의 고도의 의학적 어려움과 연관되어 있다.

[0003] 광 산란 기법(광 단층 촬영)을 사용하여 관절 부위의 해부학적 영상을 얻는 것(anatomical imaging)에 광학 기법을 적용하는 것이 기술되어 있다. 이 절차는 해부학적 구조의 영상을 얻는 것을 가능하게 하지만, 이러한 구조에서의 강한 개인간(inter-individual) 또는 사례별(case-by-case) 변동으로 인해 환자들의 정량적 비교를 달성할 가능성을 제공하지 못한다(Scheel et al. rheumatic Arthritis Rheumatoides 2002, 46, 1177). 이 방법의 다른 단점은 염증성 관절 활액(inflammatory synovia)의 영상이 얻어지지 않는다는 사실에 있다. 추가의 개선들은 이 기술이 류마티스 관절염(RA)의 세부 측면들의 영상을 얻을 수 있지만 손의 지절관관절만이 검사에 의해 측정된다는 것을 보여주었다. 류마티스 관절염(RA)에 의해 영향을 받는 손의 검사는 손의 모든 지절관관절의 연속적인 측정에 의해서만 가능하며, 이는 시간이 많이 걸리고 조영제(contrast agent)의 사용을 방해하거나 조영제의 사용을 완전히 불가능하게 만든다. 대부분의 조영제가 아주 빨리 제거되기 때문에, 몇개의 관절에서의 측정이 아주 다른 최종값을 가져온다(Scheel et al., Ann Rheum Dis 2005, 64, 239; US20010037811 A1). 또한, 동적 데이터(순환, 분포)가 기록될 수 없다. 다른 단점은 조영제의 사용 동안에 기준이 없다는 것이다.

[0004] 형광 색소를 조영제로 사용하는 것이 동물에 대한 실험적 시도에 관한 간행물(WT Chen et al. (2005) Arthritis Res Ther. 7: R310; Hansch A. et al. (2004) Invest Radiol 39:626; Wunder A. et al. (2004) Arthritis Rheum. 50:2459)에 기술되어 있다. 이들 예에서, 조영제를 도포한 후 1시간 내지 최대 24 시간의 기간 내에 정적 신호 차이가 추적되도록 조영제가 도포된다. 미리 정해진 시점에서 강한 농도를 보여주는 영역들이 의심되는 RA 병원(source)이다. 사용된 조영제는 3시간 후에, 양호하게는 도포된지 6시간 후에 최대 신호차를 나타내도록 구성되어 있다. 그러나, 이 프로세스는 의료 실무에서 별로 중요하지 않은데, 그 이유는 검사하는 의사가 검사 시작 후 5분 내지 20분 이내에 빨리 진단에 도달해야만 하기 때문이다. 조영제 ICG(indocyanine green)를 사용하는 광학적 방법의 적용은 병이 있는 사람의 경우에 사람에게 적용하는 것에 대해 기술되어 있다(WO2007/000349). 이 기법에서, 정맥주사 주입 후의 ICG의 분포가 카메라를 사용하여 짧은 시간 간격으로 추적된다. 관절로부터의 신호의 측정은 환자의 손 외부에 있는 기준 신호와 관련하여 달성된다. 이 기준과 관련하여 서로 다른 모니터링 지점에서 임의의 수의 신호차가 추적된다. 이들 신호차가 진단에 이용되는데, 즉 손의 모니터링 지점으로부터의 각자의 신호가 외부 기준 신호와 비교된다. 이 차이가 미리 정해진 값을 초과하는 경우, RA 병원의 발생을 확인할 수 있다. 이 프로세스가 상당히 더 빠르게(10 내지 20분 내에) 결과에 이르지만, 이 프로세스는 낮은 감도 및 높은 사례별 변동의 단점과 연관되어 있고, 따라서 특히 동일 환자를 반복하여 검사하는 경우에 의료 실무에 덜 적합하다. 개인내 변동(intra-individual variation)은 동일한 환자에 대한 검사마다의 측정된 값들의 변동이다. 이들 변동은 ICG의 약물 동태(pharmacokinetics)가 검사마다 아주 다를 수 있다는 사실에 기초한다. 이들 변동은 분명하게 다른 원인을 가지며 혈액 내에서의 최대 농도의 1 내지 50% 변동 및 제거의 반감기로 표현된다. 이것은 변경된 RA 활동과 연관되지 않은 눈에 띄게 다른 신호 세기가 관련 관절 상에서 측정될 수 있다는 것을 의미한다. 이들 변동의 결과, 높은 개인내 변동을 보상하기 위해 신호차의 문턱값이 아주 높아야만 한다. WO 2007/000349에 제안된 진단 절차가 이 프로세스-관련 개입 기법에 의해 민감하지 않게 된다. 민감한 범위에서 추가로 측정하기 위해 신호차의 확대를 피하는 경우, 손의 많은 건강한 지절관관절이 병에 걸린 것으로 진단될 위험이 증가한다. 출원 공개 WO2007/000349 및 상기한 임상전 노력들이 모든 관절의 신호들을 사용하여 병에 걸린 관절의 검출 및 병에 걸린 관절을 건강한 관절과 구분하는 것을 용이하게 하는 방법을 고안하는 임의의 프로세스에 대해 기술하고 있지 않다. 특히 본 발명의 발명 대상을 예상하는 어떤 해결책도 기술되어 있지 않다.

[0005] 일반적으로, 모든 공개된 절차의 단점은 도포된 조영제의 개인내 변동에 무관한 명확하게 측정가능한 값이 없다는 것이다. 이것은 염증성 질환의 초기의 아주 민감한 진단 뿐만 아니라 다양한 염증성 질환을 서로 또는 다른 비염증성 질환과 구분하는 것, 특히 감별 진단 방법에 의한 개시된 또는 계속된 치료 하에서 염증성 질환의 진행의 정량적 평가에 관한 것이다. 이것이 특히 중요한 이유는 치료 모니터링이 의료 실무에서 점점 더 중요하기 때문이다. 공지의 절차에 의해 제안된 평가 알고리즘은 특히 반복된 검사에서 결과가 크게 변동할 수 있다는 단점이 있으며, 이는 형광 측정에 기초한 치료 모니터링을 아주 어렵고 불확실하게 만든다. 전체로서, WO2007/000349에 제안된 평가 알고리즘은 단지 정성적이며 신뢰성있는 치료 모니터링에 적합하지 않다.

[0006] 조영제의 누적의 반정량적 측정(semi-quantitative measurement) 방법이 MRT에서 가돌리늄을 함유하는 조영제의 측정(Hoffmann U et al. Magnetic Resonance Med. 33 (1995) 506)은 물론, 초음파 영상 프로세스에서 초음파 조영제의 도플러 초음파 측정(Fein M et al. Ultrasound Med Biol 21 (1995) 1013)에 대한 많은 간행물에 기술되어 있다. 또한, 컴퓨터 단층 촬영에서 조영제의 분량의 반정량적 측정에 관한 간행물(Brix G et al. Radiology 210 (1999) 269)은 거의 없다. 그러나, 폭넓은 임상 일상에서 이들 절차의 거의 어느 것도 현재 이

용되고 있지 않다. 이러한 이유는 계산 집중적인 평가 절차이고 광범위한 이용가능성이 없기 때문이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 놀랍게도, 지금까지 어떤 정량적 또는 반정량적 평가 절차도 생체 광학 영상(in vivo optical imaging)에 대해, 특히 류마티스 관절염을 비롯한 염증성 질환에 대해 기술하고 있지 않다. 이에 따라 본 발명자들은 광학 영상 프로세스의 체계 내에서 환자에서의 조영제의 분산 프로파일(dispersion profile)을 정량적으로는 물론 반정량적으로 평가하는 방법 및 절차에 대해 기술한다.
- [0008] 따라서, 본 발명의 기본 원리는 기술된 종래 기술을 개선하고, 질병의 진행의 평가가 기술적으로 간단할 뿐만 아니라 단기간 내에 가능하도록 RA의 진단을 용이하게 하는 새로운 방법들을 찾아내는 것이다.
- [0009] 놀랍게도, 높은 확실성을 갖는 RA의 정량적 및 반정량적 진단이 양손에서의 형광 신호의 동시 측정 및 적당한 평가 방법의 적용에 의해 가능하다는 것을 알았다. 최신 기술은 W02007/000349에서 제안된 형광 측정 기법이다. 이것은 ICG의 정맥주사 주입 및 병에 걸린 손의 검사를 제공한다. 두번째 손에 질병이 의심되는 경우, 공개 국제 출원 W02007/000349은 이 손의 추가 검사를 제안한다.
- [0010] 놀랍게도, 본 발명자들은 단 하나의 손의 검사가 부분적으로 아주 중요한 몇가지 단점과 연관되어 있다는 것을 알았다. 한쪽 손에서, 주된 관심사는, 특히 RA 진단의 경우에, 발병을 미리 검출하는 것이다. 의사가 환자가 통증을 호소하는 손에만 집중을 하는 경우, 이제 막 응집하기 시작하고 아직 통증을 유발하지 않는 다른쪽 손의 사소한 류마티스 병원을 놓칠 위험이 있다. 그에 따라, 의사는 치료를 시작하거나 기존의 치료를 강화할 시점을 놓친다.
- [0011] W02007/000348에서 제안된 절차의 다른 단점은, 형광 신호의 시간-의존적인 프로파일이 하나의 손에 대해서만 추적되기 때문에, ICG의 한번의 도포 후에 한쪽 손만이 검사될 수 있다는 사실에 기초한다. 놀랍게도, 본 발명자들은 두번째의 어찌면 병에 걸린 손을 검사하기 위해 ICG를 반복하여 도포하는 것조차도 원하는 결과에 이르지 않는다는 것을 알았다. 이러한 이유는, 두번째 ICG 도포가 첫번째 도포 후 60분의 기간에 있는 경우, 두번째 ICG 도포의 다른 약물 동태에 있다. 특히 중요한 것은 첫번째 ICG 도포 후 30분 이하의 경과 내에 ICG의 두번째 도포를 하는 것이다. 두번째 주입 후에 너무 높은 쓸데없는 신호가 측정되는데, 그 이유는 간 등의 제거를 용이하게 하는 기관이 이미 포화되고 혈액 내에서 여전히 측정될 수 있는 농도 레벨의 ICG가 있기 때문이다. 두번째의 어찌면 병에 걸린 손을 검사하기 위해 ICG를 반복하는 도포하는 것이 가능하지 않다는 발견은 놀라운 것이었고 현재까지 알려져 있지 않다.
- [0012] 본 발명의 발명 대상은 의심스러운 RA 병원의 자동화된 검출 방법 및 RA의 진행의 평가를 위해 환자에서의 몇번의 검사를 비교하는 방법이다. 중요한 작업은 의사가 광범위한 가능한 치료들 중에서 결정하는 것을 용이하게 하는 정량적 정보를 계산하는 것이다. 조영제에 의해 지원되는 광학 영상의 복잡함으로 인해, 지금까지 알려진 절차들이 질병의 현재 활동을 평가할 수 있게 하는 정량적 진단을 하는 데 적합하지 않다. 특히, 검사마다 크게 다른 ICG의 혈액 동태(blood kinetics)가 지금까지 동일 환자에 대한 서로 다른 검사의 비교를 방해하였다.
- [0013] 본 발명자들은 양손에서 형광 신호를 동시에 측정함으로써 W02007/000349에서 제안되는 절차에서의 강한 개인내 변동의 단점을 제거할 수 있었다. 본 발명의 발명 대상은 따라서 동적 기준(dynamic reference)에 기초한 측정 절차이다. 이 측정 절차는 현재까지 최신 기술에 알려져 있지 않았고, 양손에서 형광 신호를 동시에 측정하는 것으로 구현될 수 있다. 이는, 특히 동일 환자를 반복 검사하는 경우에, 고품질의 우수한 RA 진단을 가능하게 한다. 본 발명의 프로세스의 이점은 이 프로세스가 조영제의 개인내 변동에 무관하다는 사실에 있다. 본 발명의 동적 기준 측정 프로세스는 다양한 시점에서 측정되는 신호값들의 상호의존적인 수학적 상관에 기초한다.
- [0014] 본 발명은 대안의 또는 오히려 개선된 류마티스 관절염 등의 염증성 질환의 진단 또는 진단 준비 및/또는 치료 모니터링 장치 및 절차를 제공하는 작업에 기초한다.
- [0015] 이 작업은 청구항들의 발명 대상으로 달성된다.

과제의 해결 수단

- [0016] 본 발명의 제1 양태는 류마티스 관절염 등의 염증성 질환의 진단 및/또는 치료 모니터링 장치에 관한 것이다. 이 장치는 사람의 적어도 하나의 말단 신체 부위를 보유하는 받침대 또는 지지대 장치를 적어도 포함한다. 그

에 따라, 이 지지대 장치는 말단 신체 부위, 양호하게는 2개의 말단 신체 부위, 즉 2개의 손이 편안한 위치에서 가능한 한 오랫동안 고정될 수 있게 한다. 이 장치는 들어간 곳, 사발 모양의 함몰부, 솟아난 곳, 탄성 또는 비탄성 끈 및/또는 고리 등의 다양한 부속물을 구비하고 있을 수 있다. 게다가, 이 장치는 적어도 하나의 여기 광원(excitation source) 또는 적어도 하나의 정의된 여기 파장에 의한 말단 신체 부위의 적어도 부분적인 조명을 포함한다. 게다가, 말단 신체 부위의 적어도 하나의 기준 신호 및 말단 신체 부위(11)의 ROI(region of medical interest)로부터의 몇개의 신호를 감지하는 적어도 하나의 이미지 센서가 포함되어 있다. 본 발명에 관련된 장치는 또한 기준 신호를 ROI(region of medical interest)로부터의 신호들과 비교하는 비교기를 포함한다.

- [0017] 대안으로서 또는 부가하여, 이 장치는 적어도 하나의 말단 신체 부위의 조명/스캐닝을 위한 받침대, 정의된 여기 파장의 적어도 하나의 여기 광원, 몇개의 ROI로부터의 신호와 함께 하나 이상의 기준 신호를 동시에 감지하는 이미지 센서(기준 신호 및 ROI로부터의 신호 둘다가 이 말단 신체 부위로부터 나온 것임)는 물론, 기준 신호를 ROI로부터의 신호와 비교하는 비교기(기준 신호 및 ROI로부터의 신호 둘다가 이 말단 신체 부위로부터 나온 것임)를 구비할 수 있다.
- [0018] 본 발명에 따르면, 용어 "ROI"(region of interest)는 평가를 위한 이미지 처리에 특히 관련이 있고 RA 등의 염증성 질환이 의심되는 이미지 영역을 가리킨다. 대안으로서, 두문자어 AOI(Area of Interest) 또는 WOI(Window of Interest)도 역시 문헌에서 사용된다.
- [0019] 본 발명에 따르면, 용어 "기준 신호(reference signal)"는 정의된 파라미터의 신호를 말하며, 이들 파라미터에 대한 측정 장치의 신호값들을 말할 수 있다.
- [0020] 본 발명의 다른 양태는 류마티스 관절염 등의 염증성 질환의 영상-기반 진단 및/또는 치료 모니터링 장치에 관한 것이며, 이 장치는 적어도 하나의 말단 신체 부위, 양호하게는 2개의 말단 신체 부위, 더 양호하게는 사람의 2개의 손을 보유하는 받침대 또는 지지대 장치를 갖는 하우징을 포함한다. 이에 따라, 이 지지대 장치는 말단 신체 부위를 보유하면서 하우징 밖으로 이동될 수 있고 다시 하우징 내로 움직일 수 있다. 이것은 환자의 손을 지지대 장치 상에 간단히 초기 배치하는 것을 가능하게 하며, 그에 따라 환자가 보유된 위치에서 자신의 손을 볼 수 있어 환자를 정신적으로 편안하게 할 수 있다. 이어서, 손이 지지대 장치를 갖는 하우징 내로 이동된다.
- [0021] 본 발명은 또한 본 발명의 이전에 기술된 양태들을 서로 결합시키는 장치에 관한 것이다.
- [0022] 2개의 말단 신체 부위를 동시에 조명/스캐닝하기 위해 받침대 영역이 적어도 30 cm x 20 cm의 크기를 포함하는 것과 적어도 30 cm x 20 cm의 조명 영역을 갖는 이미지 센서가 2개의 말단 신체 부위로부터의 신호의 동시 검출에 적합한 것이 바람직하다.
- [0023] 한꺼번에 작업 영역을 감지하는 것과 결합된 대면적 방식으로 또는 (대안으로서) 작업 영역을 스캐닝하는 것과 결합된 도트별 방식으로 말단 신체 부위를 조사(irradiate)하는 균일한 조명을 갖는 것이 바람직하다. 양호하게는 적어도 2개, 보다 양호하게는 최대 4개의 여기 광원이 의도된다.
- [0024] 여기 파장은 양호하게는 650 nm 내지 900 nm의 여기 파장 범위로부터 선택된다. 가장 양호하게는, 여기 파장은 양호하게는 740 nm 내지 810 nm의 범위에 있다. 다른 양호한 실시예에서, 여기 광원 이외에, 이 장치는 400 nm 내지 700 nm 또는 800 nm 내지 1000 nm 범위의 파장을 갖는 제2 여기 광원을 포함하며, 이 광원은 대면적 방식으로 또는 도트별 방식으로 말단 신체 부위를 조사 또는 스캐닝한다.
- [0025] 여기 광원은 레이저, 레이저 다이오드, LED, 및 필터를 갖는 다색 램프(polychromatic lamp)를 포함하는 그룹으로부터 선택된다. 받침대는 양호하게는 대면적 방식으로 및/또는 도트별 방식으로 여기 광원에 의해 조명되고, 단계적(stepwise) 방식으로 스캐닝된다(래스터-타입 스캐닝). LED(light-emitting diode), 레이저, 레이저 다이오드 및/또는 좁은 파장 범위를 선택하는 필터를 갖는 크세논 램프 등의 강한 다색 광원이 선호된다. 광원은 연속하여 방출하거나(연속파: CW) 펄스형이다(시간-분해된 측정). 650 nm 내지 900 nm의 스펙트럼 범위의 여기 파장이 선호된다.
- [0026] 본 발명-관련 장치의 이미지 센서는 CCD 카메라 및/또는 CMOS 카메라일 수 있으며, 양호하게는 이미지 신호 증폭기를 갖는다. 게다가, 센서 칩 상의 마이크로-채널 플레이트 및/또는 전자-증배형 증폭기(electron-multiplying amplifier)가 선호된다. 이미지 센서는 또한 도트-스캐닝 메커니즘을 갖는 포토다이오드 또는 애벌랜치 포토다이오드를 포함한다. 게다가, 이미지 센서는 검출될 신호보다 약한 정도로 여기 파장에서 여기 광원의 반사광을 억압하는 필터, 양호하게는 장파장 통과 필터(long pass filter)를 포함할 수 있다. 그에 따라, 여기 광원은 필터, 양호하게는 검출될 신호보다 약한 정도로 여기 파장에서 여기 광원의 반사광을 억압하는 단

과장 통과 필터(short pass filter)를 포함할 수 있다.

- [0027] 말단 신체 부위의 다른쪽 측면에 있는 적어도 다른 수신 지점에 적어도 제2 이미지 센서 및/또는 경로 편향기(path deflector)가 제공될 수 있다.
- [0028] 손의 내부에서의 측정은 소위 혈류의 수학적 모델링에 대한 입력 함수를 구할 수 있게 한다. ROI에서의 신호들에 대한 측정, 혈류의 수학적 모델 및 입력 함수로부터, 중간에 있는 조직에 대한 확산 계수가 구해질 수 있으며, 그에 의해 감염된 조직과 건강한 조직에 대한 확산 계수가 서로 상당히 다르다. 그에 따라, 감염된 류마티스 관절과 건강한 류마티스 관절 간의 구별이 마찬가지로 가능하다.
- [0029] 비교기에 의해 유추되는 신호는 투여된 색소의 형광에 기초할 수 있다. 본 발명에 따르면, 비교기는 적어도 하나 또는 2개의 기준 신호, 양호하게는 적어도 8개의 기준 신호를 처리한다. 또한, 비교기가 일반 기준값을 구하기 위해 측정된 기준값을 수학적으로 처리하는 것이 바람직하다. 비교기가 ROI로부터의 적어도 5개의 신호를 처리하는 것이 바람직하다. 가장 양호하게는, 비교기가 ROI로부터의 28개의 신호를 처리한다.
- [0030] 이 장치는 20 밀리초 내지 10 분, 특히 양호하게는 20 밀리초 내지 5 초, 가장 양호하게는 100 밀리초 내지 2 초(도 9 참조)의 사이클 시간 t_R 로 연속하여 반복적으로 몇개의 신호를 수신할 수 있다. 임의의 시점에서, 이들 신호가 몇번, 양호하게는 1 밀리초 내지 1 초의 사이클 시간으로 1 번 내지 20 번 측정될 수 있다. 선택적으로, 하나의 시점에서 n 번의 측정 대신에, n 번의 측정의 평균값만이 계산된다. 몇개의 신호가 20 밀리초 내지 최대 24 시간의 기간에 걸쳐 수신된다. 가장 양호하게는, 신호의 수신이 5분 내지 20분 또는 양호하게는 최대 10분의 기간 내에 달성된다. 수신된 신호는 이어서 비교기에 의해 처리되고 비교된다.
- [0031] 본 발명-관련 장치는 또한 적어도 2개의 결합된 시간-의존적인 신호의 상관 계수에 의해 적어도 하나의 ROI를 결정하는 데 적절할 수 있으며, 그에 의해 신호들이 동일한 개인 또는 2명의 서로 다른 개인으로부터 나온 것일 수 있다. 데이터베이스가 형성될 수 있고, 데이터 동기화를 위한 기초로서 사용될 수 있다.
- [0032] 따라서, 본 발명에 따르면, 진단을 수행하기 위해 서로 다른 시점 및/또는 서로 다른 조직 부위로부터 측정되는 적어도 2개의 측정 파라미터가 선택되고, 이들 파라미터 간에 수학적 상관성이 형성된다. 비교기는 소프트웨어를 포함할 수 있고, 이 소프트웨어는 또한 평가 알고리즘도 포함한다. 비교기는 측정 파라미터의 수학적 상관을 달성한다. 계수, 수학적 곱, 합산, 및 미분(표준화됨)은 물론 적분이 선호된다. 세기값으로부터의 측정 파라미터의 수학적 상관에서, 동일한 것들이 형광 색소의 투여 후 동일한 시점 또는 서로 다른 시점에서 획득된 측정 파라미터들로부터 나온 것일 수 있다. 시간 진행으로부터의 측정 파라미터들이 정의된 하나의 시점에서의 세기값들로부터의 측정 파라미터들과 결합될 수 있다. 비교기는, 양호하게는 건강한 및/또는 병에 걸린 말단 신체 부위를 나타내는 적어도 확산 계수에 의해, 일반 기준값을 결정하기 위해 하나의 말단 신체 부위에서 혈류의 수학적 모델링을 통해 측정된 기준값을 처리하는 데 적합할 수 있다.
- [0033] 비교기는 의사가 질병의 심각성을 평가하는 데 도움을 주는 출력 마스크를 구비할 수 있다.
- [0034] 비교기는 손의 반사 이미지로부터 ROI의 위치를 자동으로 결정하기 위해 이 반사 이미지를 캡처하는 장치를 갖추고 있을 수 있다. ROI의 위치를 결정하기 위해, 손의 윤곽선이 추적되고, 선택적으로 기준 지점이 평가하는 사람에 의해 손목(carpus)에 고정된다. ROI의 위치는 손목에 있는 기준 지점과 윤곽선으로부터 결정되는 손가락 끝 사이의 엄격히 규정된 상대 경로들로부터 얻어진다. ROI는 윤곽선에 의해 측방으로 결정된다. 어쩌면 평가하는 사람이 적절한 소프트웨어를 사용하여 ROI의 위치를 정정할 수 있다. 특히 90 백분위(ninetieth percentile)가 ROI에서 평가된 후에, ROI의 위치의 자동 선택은 문제가 되지 않는다.
- [0035] 반사 이미지는 양호하게는 말단 신체 부위를 조명하는 부가의 광원을 사용하여 측정되며, 이 광원의 파장은 형광 방출의 파장 범위에 있고, 그에 의해 그의 광이 이미지 센서 전방에 있는 장과장 통과 필터를 방해없이 통과할 수 있다. 이 광원은 반사 이미지를 캡처하는 데만 사용되는 반면, 실제의 형광 신호를 수신하는 동안에는 켜져 있지 않다.
- [0036] 본 발명은 또한 류마티스 관절염 등의 염증성 질환의 정량적 및 반정량적 진단 또는 진단 준비 및/또는 치료 제어 절차에 관한 것이다. 이를 위해, 이하의 단계들이 취해지며, 이들의 순서가 지정될 필요는 없다. 형광 색소가 경구적으로(perorally) 또는 비경구적으로(parenterally) 환자에 투여된다. 환자의 적어도 하나의 말단 신체 부위가 이 상태에서 및/또는 이후에 기술하는 장치 내에 삽입되거나 그 장치 상에 배치된다. 이 다음에 색소의 형광을 여기시키고 하나 이상의 기준 신호 및 이들 말단 신체 부위 중 하나 이상의 ROI로부터의 하나 이상의 신호의 형광을 동시에 측정하고, 여기서 기준 신호는 물론 ROI로부터의 신호 둘다가 이 말단 신체 부위로부터

나온 것이다. 비교기에서 기준 신호가 ROI로부터의 신호와 비교된다.

- [0037] 본 발명은 또한 공간적으로 2차원인 형광 이미지를 캡처하고 및/또는 이 캡처를 준비하는 절차에 관한 것으로서, 형광 색소를 경구적으로 또는 비경구적으로 환자에게 투여하는 단계, 환자의 적어도 하나의 말단 신체 부위를 이상에서 및/또는 이후에 기술하는 장치에 배치하는 단계, 650 nm 내지 900 nm의 여기 파장으로 상기 투여된 형광 색소를 여기시키는 단계, 및 상기 형광 신호의 공간적으로 2차원인 이미지를 캡처하는 단계를 포함한다.
- [0038] 2차원 이미지는 또한 영역을 스캐닝함으로써 획득될 수 있으며, 측정된 값들이 이미지를 구성한다.
- [0039] 가장 양호하게는, 2개의 말단 신체 부위가 받침대 상에 동시에 배치되고, 이와 동시에 이 말단 신체 부위 둘다의 신호가 측정되고 비교된다. 놀랍게도, 양손의 동시 검사만이 건강한 관절 및 어찌면 병에 걸린 관절에 대한 충분히 많은 수의 수학적 상관을 생성하고 개선된 결과를 달성한다는 것을 알 수 있었다.
- [0040] 본 발명에 따르면, 형광 색소는 양호하게는 폴리메틴 색소 부류로부터 선택되는 근적외선 색소이다. 인도트리카르보시아닌 색소가 폴리메틴 색소 부류 중에서 가장 선호되는 색소이다. 특히 선호되는 색소는 형광 색소 ICG(indocyanine green)이다.
- [0041] 본 발명에 따르면, 650 nm 내지 950 nm의 스펙트럼 파장 범위에서 높은 몰 흡광 계수(molar absorption coefficient) 또는 몰 소광 계수(molar extinction coefficient)를 갖는 색소가 형광 색소로서 선호되고, 특히 700 nm 내지 900 nm의 스펙트럼 파장 범위에서 $150,000 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1}$ 보다 큰 몰 흡광 계수 또는 몰 소광 계수를 갖는 폴리메틴 색소가 선호된다. 양호한 폴리메틴 색소는 W02005/019247, W02004/028449 및 W098/48846에 기술되어 있는 시아닌 색소(cyanine dye)이다. 이들 공개 출원에 개시된 색소 및 구조가 본 개시 내용의 발명 대상이다.
- [0042] 특히 양호한 것은 ICG(indocyanine green; cardiogreen) 등의 인도트리카르보시아닌이다. ICG는 임상적으로 승인되어 있으며, 영상 진단에 사용된다(W02007/000349, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 2000, 97, 2767, Semin. Ophthalmol. 1998, 13, 189). 1 mg/kg 체중의 도스량으로 ICG를 사용하는 것이 특히 선호된다. 본 발명에 따르면, 색소의 정맥주사 투여가 선호된다.
- [0043] 본 발명에 따르면, 다음과 같은 측정 파라미터가 측정되어 처리될 수 있다: 형광 세기, 형광 상승(형광 세기의 최대값까지의 신호 상승 기울기), 최대 형광 세기에 도달하는 시점 또는 기간, 형광 하강(형광 세기의 최소값까지의 신호 하강 기울기), 형광의 상승 및 하강 곡선 부분의 반치폭(peak half width), 형광의 상승 및 하강 곡선 아래 부분의 면적, 형광의 상승 및 하강 곡선 부분의 적분, 시간적 신호 진행의 다양한 지연 시간으로부터의 평균값의 결정. 전체 곡선 궤적은 부가의 측정 파라미터로서 사용될 수 있고 수학적 조정(근사)을 사용하여 기술될 수 있다. 수학적 근사는 구획 모델(compartment model)에 기초할 수 있다(Cuccia et al. Applied Optics 2003).
- [0044] 본 발명에 따르면, 또한 몇개의 신호가 0분 내지 10분의 사이클 시간으로 연속하여 여러번 캡처되고 비교기에 의해 처리되어 비교되는 것이 선호된다. 측정된 값들은 양호하게는 색소의 도포 후 서로 다른 시점에서 검출된다. 본 발명의 일 실시예에서, 측정은 투여된 조영제의 형광에 기초하며, 투여 후에 서로 다른 임의의 수의 시점에서의 형광의 측정을 포함한다. 광원 및 형광 색소의 적용의 결과, 투여 후 0 분 내지 20 분, 0 분 내지 15 분, 0 분 내지 10 분, 0 분 내지 5 분, 0 초 내지 120 초, 0 초 내지 60 초, 0 초 내지 30 초, 0 초 내지 20 초, 0 초 내지 10 초 사이의 임의의 시점에서, 양손의 전체 영역에 걸쳐 형광 색소의 형광 분포의 2D 이미지가 얻어진다. 형광 분포의 2D 이미지는 양호하게는 5 초 이하의 사이클 시간으로, 특히 양호하게는 2 초의 사이클 시간으로, 가장 양호하게는 1 초의 사이클 시간으로 획득된다.
- [0045] RA의 검출의 경우, 평가 알고리즘에 의한 처리를 위해 2개 이상의 파라미터가 사용된다.
- [0046] 세기값으로부터의 측정 파라미터의 수학적 상관에서, 동일한 것들이 형광 색소의 투여 후 동일한 시점 또는 서로 다른 시점에서 획득된 측정된 파라미터들로부터 나온 것일 수 있다. 시간 진행으로부터의 측정된 파라미터들이 정의된 하나의 시점에서의 세기값들로부터의 측정된 파라미터들과 결합될 수 있다.
- [0047] 모든 값들은 양호하게는 양손에서, 양손의 모든 관절에서, 관절 이외의 모든 다른 영역에서 또는 그에 대응하여 양발에서 동시에 측정된다. 제어 영역 또는 기준 영역은 관절이 아닌 손(또는 그에 대응하여 발)의 영역(손가락의 바닥, 손톱)은 물론, 손 외부의 영역(손목, 내이(inner ear), 표피 혈관을 갖는 기타 영역)(또는 그에 대응하여 발)이다. 가능한 ROI 및 가능한 제어 영역을 나타낸 것이 도 2에서 볼 수 있다.

- [0048] 이것은 양호하게는 기준 신호는 물론 ROI의 신호 둘다가 하나의 말단 신체 부위로부터 나온 것임을 의미한다. 그러나, 이것이 꼭 그렇지만은 않다. 기준 신호는, 예를 들어, 이상에서 간략히 언급한 바와 같이 내이로부터 나온 것일 수 있다.
- [0049] 본 발명에 관한 프로세스의 양호한 변형의 구현을 위해 28개의 측정 영역(ROI)(region of interest; region of medical interest)이 양손(또는 그에 대응하여 발)의 각각의 손가락 및 손목 상에 배치된다. ROI는 검지 손가락, 중지 손가락, 약지 손가락 및 새끼 손가락의 DIP(distal interphalangeal articulation), PIP(proximal interphalangeal articulation) 및 MCP(metacarpophalangeal articulation)에 할당된다. IP(interphalangeal articulation) 및 MCP를 나타내는 2개의 ROI가 엄지에 속하게 된다. 검사 동안에, 조영제의 주사(예를 들어, ICG 주사) 후 20 분의 기간에 걸쳐, 양호하게는 조영제의 주사(예를 들어, ICG 주사) 후 10 분까지 이들 ROI 영역에서 형광 활동이 연속하여 측정된다. 구체적으로는 투여 후 최대 24 시간의 시간 경과 후에 RA 병변에 누적되는 시각적 조영제를 사용하는 경우, 검사 시간도 역시 조영제가 최대 누적을 나타내도록 선택될 수 있다.
- [0050] ICG 등의 조영제의 약물 동태가 동일 환자에 대한 몇번의 독립적인 검사에서 크게 변할 수 있다는 것은 잘 알려져 있다. 놀랍게도, 개인내 변동의 균형을 맞추고 본 발명에 따른 프로세스에 의해 다양한 검사의 정량적 비교를 용이하게 하는 것이 가능하였다.
- [0051] 본 발명은 내부 측정 기준을 설정하고, 의심스런 RA 병변을 자동 발견하며, RA 질병 심각성의 진행을 정량적으로 측정하는 방법이 제공된다는 사실에 의해 특징지워지는 절차를 제공한다.
- [0052] 놀랍게도, 내부 측정 기준을 설정하는 것이 정량적 측정 절차를 제공하는 적절한 방법이라는 것을 알아내었다. 이 방법은 지금까지 전문가에게 알려져 있지 않았다. 놀랍게도, 손톱의 형광 측정이 혈액 내의 조영제의 농도와 밀접하게 상관되어 있다는 것을 알아내었다. 이 때, 형광 신호가 거의 감소되지 않는다. 다른 이점은 손가락에서의 혈류의 해부학적 및 기능적 특징이며, 따라서 먼저 손가락 끝 및 이어서 손가락의 다른 부분에 동맥 혈액을 공급받는다. 프로세스의 다른 측면은 손가락 끝이 RA에 걸리지 않은 사실이다. 따라서, 본 발명에 따라 측정될 기준 신호에 대한 양호한 영역이 손톱 상의 상기한 ROI이다. 본 발명에 따라 총 8개의 ROI가 손톱 상에 정의되는데, 즉 각각의 손에 각자 4개의 ROI가 정의된다. 검사 동안에, 조영제의 주사(예를 들어, ICG 주사) 후 최대 20 분의 기간에 걸쳐, 양호하게는 조영제의 주사(예를 들어, ICG 주사) 후 10 분까지 이 ROI에서 형광 활동이 연속하여 측정된다. ROI는 원형, 타원형 또는 직사각형 형상이다. ROI에서의 신호 세기의 측정은 카메라의 픽셀의 신호값들을 평균함으로써 행해질 수 있다. 이 값들은 CCD 카메라에 대해 통상적인 단위(mV, 랜덤 단위, 갯수, cps, 기타)로 획득된다. 픽셀 세기 또는 어쩌면 픽셀 비닝(pixel binning)의 평균이 이용될 수 있다. 90 백분위 등의 백분위수 값이 특히 선호되며, 그에 의해 기술적 픽셀 오차(과소 증폭 또는 과대 증폭)가 최소화될 수 있다.
- [0053] 본 발명의 프로세스는 손톱의 ROI에서의 신호 세기가 수학적 상관에 의해 처리된다는 사실에 의해 특징지워진다. AUC(area under the curve, 곡선 아래 면적)로서 측정되는 시간-의존적인 세기 곡선의 측정이 적합한 것으로 증명되었다. 그에 의해, AUC 값이 손톱 상의 모든 ROI에 대해 계산된다. 또한, ICG 주입 후 최대 세기 및 최대 세기의 시점의 측정이 적합하다. ICG 주입 후 20 초 내지 1200 초의 측정 기간이 적절한 것으로 판명되었다. 20 초 내지 600 초의 ICG 주입 후 측정 기간이 적합하였으며, 20 초 내지 500 초의 기간이 특히 적합하였고, 20 초 내지 300 초의 기간이 특히 적합하였다. 손톱의 획득된 8개의 AUC 값이 AUC_{Ref} (AUC 기준값)을 형성하기 위해 수학적 상관에 의해 처리된다. 하나의 AUC 값으로부터 평균값을 형성하는 것이 적절한 것으로 판명되었다. 메디안 값의 형성도 마찬가지로 적절하다.
- [0054] 손톱 상에서의 평균 AUC_{Ref} 값이 특히 적합한 것으로 판명되었다. 랜덤 오차가 최대한으로 제거되는데, 그 이유는 8개의 ROI가 이들 값에 포함되어 있을 뿐만 아니라 측정 기간도 원하는 만큼 길게 선택될 수 있기 때문이다.
- [0055] 손톱 상에서 평균 AUC_{Ref} 값을 계산한 후에, 보정 인자(correction factor)(CF)가 결정된다. 평균 AUC_{Ref} 값과 보정 인자(CF)의 비율로부터 100의 값을 갖는 기준 인자(reference factor)(RF)가 얻어진다.

$$CF = \text{mean } AUC_{Ref} / 100(RF)$$

[0056] $100(RF) = \text{mean } AUC_{Ref} / CF$

[0057] 이 방법의 도움으로 내부 측정 기준이 제공된다.

[0058] 본 발명의 프로세스는 또한 손의 지절간관절의 ROI 상에서의 신호 세기가 측정되고 수학적 상관에 의해 처리된다는 사실에 의해 특징지어진다. 이에 따라, ROI는 DIP, PIP, IP 및 MCP 상에 위치한다. AUC(area under the curve, 곡선 아래 면적)로서 측정되는 시간-의존적인 세기 곡선의 측정이 적합한 것으로 증명되었다. 그에 따라, AUC 값이 손의 지절간관절 상의 모든 ROI에 대해 결정된다. ICG 주입 후 최대 세기 및 최대 세기의 시점의 측정이 이루어진다. 또한, ICG 주입 후 최대 세기 및 최대 세기의 시점의 측정이 적합하다. ICG 주입 후 20 초 내지 1200 초의 측정 기간이 적절한 것으로 판명되었다. 특히 적합한 기간은 조영제 주입 후, 예를 들어, ICG 도포 후 100 초 내지 600 초이었다.

[0059] 손의 지절간관절의 획득된 28개 AUC 값 각각이 수학적 상관에 의해 처리된다. AUC 값을 CF로 나눔으로써, 손의 각각의 지절간관절 상의 ROI에 대해 보정된 AUC 값(AUC_{corr})이 획득된다.

[0060]
$$AUC_{corr} = AUC / CF$$

[0061] 놀랍게도, 내부 RF 100에 대해 50보다 큰 AUC 값이 의심스런 RA 병변을 나타낸다는 것을 알았다. 내부 RF 100에 대해 100보다 큰 AUC_{corr} 값이 특히 양호하였다. 건강한 관절은 내부 RF 100 값에 대해 50보다 작은 AUC_{corr} 값을 갖는다. 따라서, 본 발명에 따른 절차에 기초하여 새로운 자율 진단 알고리즘이 개발되었다.

[0062] 본 발명의 프로세스는 또한 동일 환자의 서로 다른 검사의 비교를 가능하게 하는 방법의 레이아웃에 의해 특징지어진다. 이 방법은 ICG의 가변적인 약물 동태로 인해 생기는 서로 다른 레벨의 형광 신호 세기를 보상해야만 한다. 각각의 측정값에 대해 보정 인자(CF)가 계산되어, 신호 세기 곡선이 형성된다. 손톱 상의 ROI의 CF에 의해 임의의 수 또는 임의의 유형의 검사가 서로에 할당될 수 있다. 임의의 검사로부터의 AUC_{corr} 값을 CF로 나누는 것으로 인해, 이 값들이 이전의 검사로부터의 다른 AUC_{corr} 값과 직접 비교될 수 있다. 임의의 검사 n을 계산하는 방정식은 다음과 같다.

[0063]
$$AUC_{corr(n)} = AUC_{(n)} / CF_{(n)}$$

[0064] 시간-의존적인 질병 활동에 대한 값 AKT는 보정된 AUC 값의 직접 비교 가능성으로부터 얻어진다. 시간에 따른 임의의 2개의 검사의 활동값 AKT를 계산하는 공식은 다음과 같다.

[0065]
$$AKT = AUC_{corr(n)} / AUC_{corr(n-1)}$$

[0066] 1보다 큰 값은 질병 활동의 증가, 즉 결과의 악화를 나타내는 반면, 1보다 작은 값은 결과의 향상, 즉 질병 활동의 감소를 나타낸다.

[0067] 조영제, 예를 들어, ICG(indocyanine green)의 투여는 0.1 mg/kg 체중의 도스량으로 증류수에 용해한 것으로 행해질 수 있다. 손 등의 말단 신체 부위가 조영제의 주사와 동시에 측정 기구에 놓여진다. 본 발명에 따른 일 실시예에서, 10 분의 총 기간에 걸쳐 3 초의 사이클 시간으로 이미지가 캡처된다.

[0068] 본 발명에서, 개개의 관절 상에서의 절대 신호 세기의 계산이 수학적 상관의 비교로부터 도출되는 보정 인자에 의해 용이하게 된다. 기술된 절차는 RA의 정량적 및 반정량적 진단을 제공하며, 따라서 종래의 기술의 절차보다 우수한 것으로 간주될 수 있다.

[0069] 본 발명에 따른 다른 이점은 조영제(ICG 등)의 약물 동태의 개인내 변동이 개개의 검사 간의 동적 기준 측정에서 역할을 하지 않으며, 이로 인해 이 프로세스가 치료 모니터링을 위한 반복된 검사에 특히 적합하게 된다는 것이다. 양손의 동시 검사에 대한 추가의 이점은 보다 짧은 검사 시간, 조영제를 두번 도포하는 것의 방지, 및 기술적 오차(예를 들어, 변경된 측정 상태 또는 조영제 반응속도(contrast agent kinetics) 등)의 원인의 배제이다. 게다가, 본 발명의 발명 대상은 본 발명에 따른 프로세스에서 폴리메틴 색소를 사용하는 것이다. 상세하게는, 본 발명의 발명 대상은 본 발명에 따른 절차 중 하나에서 인도트리카르보시아닌 색소를 사용하는 것이다. 가장 양호한 것은 본 발명에 따른 프로세스에서 ICG를 사용하는 것이다.

[0070] 본 발명은 다른 양태에서 류머티스 관절염 등의 염증성 질환의 정량적 진단에서 사용하기 위한 폴리메틴 색소, 인도트리카르보시아닌 색소 및 ICG를 포함하는 그룹에서 선택되는 형광 색소를 포함하는 진단 조성물(diagnostical composition)에 관한 것이며, 이 진단은,

[0071] a. 진단 조성물을 경구적으로 또는 비경구적으로 환자에게 투여하는 단계,

- [0072] b. 환자의 적어도 하나의 말단 신체 부위를 장치에 위치시키는 단계,
- [0073] c. 색소의 형광을 여기하는 단계,
- [0074] d. 하나 이상의 기준 신호 및 이 적어도 하나의 말단 신체 부위의 ROI로부터의 하나 이상의 신호의 형광을 동시에 측정하는 단계 - 기준 신호는 물론 ROI로부터의 신호 둘다가 이 말단 신체 부위로부터 나온 것임 -, 및
- [0075] e. 비교기에서 기준 신호를 ROI로부터의 신호와 비교하는 단계를 포함한다.
- [0076] 양호하게는, 상기 장치는 본 발명에 따른 장치이다.

도면의 간단한 설명

- [0077] 첨부 도면은 본 발명에 따른 예시적인 실시예들을 나타낸 것이다.
- 도 1a는 본 발명에 따른 장치의 일 실시예의 개략도이다.
- 도 1b는 본 발명에 따른 장치의 다른 실시예의 개략도이다.
- 도 1c는 본 발명에 따른 장치의 다른 실시예의 개략도이다.
- 도 1d는 본 발명에 따른 다른 실시예의 개략도이다.
- 도 1e는 본 발명에 따른 다른 실시예의 개략도이다.
- 도 1f는 본 발명에 따른 다른 실시예의 개략도이다.
- 도 2a는 본 발명에 따른 프로세스의 흐름도이다.
- 도 2b는 가능한 ROI(region of medical interest)(region of interest)의 개략도이다.
- 도 3은 손에서의 가능한 ROI 및 손의 지절간관절은 물론 손가락 끝 영역에서의 기준 지점의 개략도이다.
- 도 4는 본 발명에 따른 장치의 일 실시예를 나타낸 도면이다.
- 도 5는 본 발명에 따른 장치의 다른 실시예를 나타낸 도면이다.
- 도 6은 본 발명에 따른 장치의 다른 실시예를 나타낸 도면이다.
- 도 7은 신호 및/또는 기준 신호를 포착하는, 본 발명에 따른 장치의 일 실시예를 나타낸 도면이다.
- 도 8a 및 도 8b는 본 발명에 따른 원격 장치 실시예의 개략도이다.
- 도 9는 n = 3인 경우 신호 획득의 시간 특성의 모델을 나타낸 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0078] 도 1a는 사람의 적어도 하나의 말단 신체 부위(11)를 보유하는 받침대 또는 지지대 장치(1)를 나타낸 것이다. 이 실시예에서 사람의 양쪽 손(11)이 나타내어져 있다. 이들 손(11)은 3D 및/또는 2D-구조 요소에 의한 지지대 장치(1)에 의해 배치될 수 있다. 이러한 구조적 요소는 솟아 나온 곳, 들어간 곳, 및/또는 끈, 기타일 수 있다.
- [0079] 광섬유 및 도파관 콘센트(20)를 갖는 레이저 다이오드 등의 여기 광원(2)이, 정의된 여기 파장의 신호를 전송하기 위해, 공지된 방식으로 지지대 장치(1) 위 또는 아래에 배열될 수 있다. 기준 신호 및 ROI로부터의 신호를 포착하는 이미지 센서(3)가 지지대 장치(1)에서 여기 광원(2)과 동일한 측면에 배치될 수 있다. 이미지 센서가 지지대 장치의 반대쪽에 배열되어 있는 경우, 지지대 장치는 신호 또는 기준 신호 각각에 대해 투명해야 하는데, 예를 들어, 투명하거나 약간 확산성이 있어야 한다. 하나 이상의 필터가 이미지 센서(3)와 지지대 장치(1) 사이에 탑재될 수 있다.
- [0080] 도파관 콘센트(20) 대신에, 도 1b에 나타내어져 있는 제2 실시예는 이미지 센서(3)의 다른 쪽에 다른 도파관 콘센트(21)를 포함한다. 이것은 음영 형성의 최소화를 용이하게 한다. 이미지 품질을 더 향상시키기 위해 4개의 도파관 콘센트(21-24)가 도 1c에 도시되어 있다. 이들 도파관 콘센트는 이미지 센서(3) 주변에 배열되어 이미지 센서(3)를 둘러싸고 있을 수 있다. 후자의 경우에, 모든 도파관 콘센트(21-24)는 공통의 여기 광원(2), 이 경우에, 레이저 다이오드에 연결될 수 있다.

- [0081] 마찬가지로 설계된 레이아웃이 도 1d 내지 도 1f에 나타내어져 있으며, 공통의 제어기에 의해 조절되는 LED만이 의도되어 있다. 다른 여기 광원이 생각될 수 있다.
- [0082] 도 4는 본 발명에 따른 장치 내의 또는 그 장치와 관련한 메커니즘의 일 실시예를 나타낸 것이다. 상기한 레이아웃은 지지대 장치(1), 여기 광원(2) 및 이미지 센서(3)와 관련하여 지정된다. 게다가, 컴퓨터(4) 등의 비교기(4)가 나타내어져 있다. 이것은 어떤 기간에 걸쳐 이미지 센서(3)에 의해 포착되는 신호 또는 기준 신호를 각각 수신하고 이들을 비교하여 진단 및 치료 모니터링 프로세스를 용이하게 하는 결과를 제공한다. 부가의 신호 또는 기준 신호를 포착하고 마찬가지로 이들을 컴퓨터(4)로 전송하는 다른 이미지 센서(3')가 도시된 실시예에 나타내어져 있다.
- [0083] 도 5는, 지지대 장치의 양측면으로부터 신호를 포착하기 위해, 부가의 이미지 센서(3') 대신에 프리즘 및/또는 거울 등의 경로 편향기(5)가 도시되어 있는 것을 제외하고는 아주 유사한 구성을 나타낸 것이다.
- [0084] 도 6은 기본적으로 지지대 장치(1)의 측방에 위치하고 지지대 장치(1)의 위쪽 및 아래쪽으로부터 신호 또는 기준 신호를 수신하는 이미지 센서(3)를 나타낸 것이며, 이 신호는 적절히 설계된 경로 편향기(5', 5'')에 의해 이미지 센서로 안내된다.
- [0085] 도 7은 많은 종류의(그러나, 모든 종류인 것은 아님) 부가의 또는 대안의 이미지 센서의 일례들을 나타낸 것이다. 가장 좌측에, 그의 양측으로부터 신호를 포착함으로써 특히 관절의 영역에서 더욱 향상된 이미지를 전달하는 거울 장치(12)가 도시되어 있다. 가장 우측에, 지지대 장치(도시 생략) 아래쪽으로부터 또는 손(11)으로부터 이미지 센서(도시 생략)로 신호를 전달하기 위해 광 편향을 위한 프리즘(14)이 도시되어 있다. 중앙에, 부가의 또는 대안의 이미지 센서의 일례로서 추가적인 평가를 위해 신호 또는 기준 신호를 포착하는 광 검출기(13)가 도시되어 있다.
- [0086] 본 발명에 따른 장치 또는 그의 구성요소에 대한 하우징(12)이 도 8a에 도시되어 있다. 하우징(12)은 이미지 센서(도시 생략) 등의 구성요소들을 수용하는 보조 구조(13)를 포함할 수 있다. 하우징(12)은 지지대 장치(1)가 위치하는 개구부 또는 함몰부(14)를 적어도 포함할 수 있다. 도 8a에서 화살표로 나타낸 바와 같이, 지지대 장치는 개구부(14) 밖으로 직선으로 이동될 수 있다. 사람의 양손이 이 지지대 장치(1)에서 기술된 위치에 놓여질 수 있다. 그들의 위치는 끈 또는 들어간 곳(10)에 의해 최적화될 수 있다.
- [0087] 도 8b는 지지대 장치(1)가 삽입된 상태에 있는 하우징(12)을 나타낸 것이다. 사람의 양손이 여전히 이 지지대 장치 상에 있다. 신호의 획득은 지지대 장치(1)의 이 위치에서 달성된다. 외부쪽으로 열려 있는 개구부의 일부가 적절한 수단(적절한, 대체로 어두운 물질 또는 기타 차광 수단으로 이루어진 하나 이상의 스크린 등)에 의해 주변에 대해 어둡게 될 수 있다.
- [0088] **예**
- [0089] 이하의 예들은 본 발명에 대해 상세히 설명한다.
- [0090] 예 1:
- [0091] 환자, 남성, 56세, 체중 78kg. 임상적 검사는 좌측 손의 관절 DIP-L1, PIP-L1 및 PIP-L2와 우측 손의 PIP-R1의 고통스러운 염증을 보여준다. 이 환자는 임상적 검사 시에 필요시에만 항염증 약(antiphlogistic drug)으로 치료된다.
- [0092] 방법 및 구현: 0.2 mg/kg의 도스량으로 ICG의 정맥 주사(ICG 펄션(pulsion)). 약 5 초 동안 볼러스 주사(bolus injection), 측정 시간 0은 주사의 종료에 대응함. 측정 장치: 양손의 동시 측정, 조명 표면 약 20 cm X 30 cm, LED들, 775 nm의 여기 파장, 검출 > 800 nm(2개의 장파장-통과(long-pass) 간섭 필터, 각각의 $\lambda_{50\%} = 800$ nm), 표준 렌즈를 갖는 iCCD 카메라(수냉식/펠티어형 냉각).
- [0093] 3 초(20 프레임/분)의 사이클 시간으로 주사 후 최대 10분에서 양손에 대한 데이터 수집(이미지 포착).
- [0094] 이미지 분석:
- [0095] 측정 전략 및 ROI의 위치가 도 3에 도시되어 있다.
- [0096] 손톱의 ROI - 형상: 타원, 폭: 8 mm, 높이: 5 mm,
- [0097] 관절의 ROI - 형상: 타원,

[0098] DIP - 폭: 8 mm, 높이: 5 mm,

[0099] PIP - 폭: 10 mm, 높이: 8 mm,

[0100] MCP - 폭: 10 mm, 높이: 8 mm,

[0101] 엄지손가락의 ROI - 형상: 타원,

[0102] IP: 폭: 10 mm, 높이: 8 mm,

[0103] MCP - 폭: 12 mm, 높이: 10 mm,

[0104] 손톱의 AUC_{Ref}의 결정을 위한 이미지 분석: ROI의 신호 세기의 시간-의존적인 프로파일의 AUC의 결정, 신호 상승으로부터 시작하여 손톱에서 약 20 초 내지 450 초(140 프레임, 신호 상승으로부터 시작하여 20 초 내지 450 초, 각각이 ROI의 세기 값의 90 백분위를 가짐, 랜덤 단위).

ROI	La	Lb	Lc	Ld	Ra	Rb	Rc	Rd
AUC	267800	245293	253933	232148	279954	249876	246173	231784

[0105]

[0106] 평균 AUC_{Ref}: 250870 (표준 편차: ± 16522)

[0107] AUC 값의 결정을 위한 이미지 분석(관절): 손톱의 ROI에서 60 초 내지 490 초에서 AUC 값의 결정(140 프레임, 60 초 내지 490 초, 각각이 ROI의 세기값의 90 백분위를 가짐, 랜덤 단위).

ROI	DIP-L1	DIP-L2	DIP-L3	DIP-L4	IP-L0	DIP-R1	DIP-R2	DIP-R3	DIP-R4	IP-R0
AUC	272101	155202	121954	103213	104123	112541	137651	101453	119832	92743
AUC _{corr}	108	62	49	41	42	45	55	40	48	37
	PIP-L1	PIP-L2	PIP-L3	PIP-L4		PIP-R1	PIP-R2	PIP-R3	PIP-R4	
AUC	280710	271785	95135	87890		131002	105169	91550	88560	
AUC _{corr}	112	108	38	35		52	42	36	35	
	MCP-L1	MCP-L2	MCP-L3	MCP-L4	MCP-L0	MCP-R1	MCP-R2	MCP-R3	MCP-R4	MCP-L0
AUC	95673	139452	69845	80060	56196	98772	101260	68457	81705	88226
AUC _{corr}	38	57	28	32	22	39	40	27	33	35

[0108]

[0109] 이들 값은 측정된 AUC_{corr} 값이 환자의 피험자 고통 감지 및 진단된 염증과 일치한다는 것을 보여준다. DIP-L1, PIP-L1 및 PIP-L2는 100보다 큰 AUC_{corr} 값을 나타낸다. 또한, 50보다 큰 값을 갖는 좌측 손의 관절 DIP L2 및 MCP-L2은 물론 우측 손의 DIP-R2 및 PIP-R1은 명백한 것으로 분류되었다. 이 결과는 고통스러운 염증의 진행의 추가적인 평가를 위한 유용한 기준으로서 사용될 수 있다.

[0110] 예 2:

[0111] 환자, 여성, 63세, 체중 59 kg. 류마티스 관절염의 급성 진행 및 관절 DIP-R3, PIP-R3 및 PIP-R4에 대한 손상을 갖는 환자.

[0112] 이 환자는 2번 검사되었다: 현재의 검사는 물론 현재 검사보다 4주 전 검사. 현재 검사보다 4주 전의 활성화된 류마티스 관절염의 진단 시에 Infliximab[®]를 사용한 집중 치료가 행해졌다. 임상적 검사는 현재 기본적으로 변함없는 결과를 보여주며, 병에 걸린 관절의 염증의 적은 수준의 감소만이 있음. 그러나, 이 환자는 아침 강직(morning stiffness) 및 고통 감지의 감소로 질병의 피험자 인지의 개선을 보고하고 있다.

[0113] 4주 간격으로 2개의 서로 다른 검사 날짜에 0.2 mg/kg의 도스량으로 ICG의 정맥 주사(ICG 펄션).

[0114] 예 1에서와 같이 구현, 방법 및 데이터 수집.

[0115] 손톱의 ROI - 형상: 타원, 폭: 7 mm, 높이: 5 mm,

[0116] 관절의 ROI - 형상: 타원,

[0117] DIP - 폭: 7 mm, 높이: 5 mm,

[0118] PIP - 폭: 8 mm, 높이: 7 mm,

[0119] MCP - 폭: 8 mm, 높이: 7 mm,

[0120] 엄지손가락의 ROI - 형상: 타원,

[0121] IP - 폭: 9 mm, 높이: 7 mm,

[0122] MCP - 폭: 10 mm, 높이: 8 mm,

[0123] 첫번째 검사(현재 검사보다 4주 전)

[0124] AUC_{Ref} 값의 결정을 위한 이미지 분석(손톱):

[0125] 손톱에서 약 20 초에서 300 초까지 ROI의 신호 세기의 시간-의존적인 프로파일의 AUC의 결정(93 프레임, 20 초 내지 300 초, 각각이 ROI의 세기 값의 90 백분위를 가짐, 랜덤 단위).

ROI	La	Lb	Lc	Ld	Ra	Rb	Rc	Rd
AUC	220816	201245	230897	206995	216897	209553	236190	199890

[0126]

[0127] 평균 AUC_{Ref} : 214960 (표준 편차: \pm 13850)

[0128] AUC 값의 결정을 위한 이미지 분석(관절): 손톱의 ROI에서 20 초 내지 300 초에서 AUC 값의 결정(93 프레임, 20 초 내지 300 초, 각각이 ROI의 세기값의 90 백분위를 가짐, 랜덤 단위).

ROI	DIP-L1	DIP-L2	DIP-L3	DIP-L4	IP-L0	DIP-R1	DIP-R2	DIP-R3	DIP-R4	IP-R0
AUC	98700	77325	45789	69870	56764	76900	85903	229895	125702	10078
AUC_{corr}	46	36	21	32	26	36	40	107	58	47
	PIP-L1	PIP-L2	PIP-L3	PIP-L4		PIP-R1	PIP-R2	PIP-R3	PIP-R4	
AUC	65784	99563	98340	73218		80615	101965	235822	210256	
AUC_{corr}	31	46	46	34		38	47	110	98	
	MCP-L1	MCP-L2	MCP-L3	MCP-L4	MCP-L0	MCP-R1	MCP-R2	MCP-R3	MCP-R4	MCP-L0
AUC	55674	64339	79851	87664	99986	82213	74538	55439	89005	10178
AUC_{corr}	26	30	37	41	47	38	35	26	41	47

[0129]

[0130] 두번째 검사(현재)

[0131] AUC_{Ref} 값의 결정을 위한 이미지 분석(손톱): 손톱에서 20 초에서 300 초까지 ROI의 신호 세기의 시간-의존적인 프로파일의 AUC의 결정(93 프레임, 20 초 내지 300 초, 각각이 ROI의 세기 값의 90 백분위를 가짐, 랜덤 단위).

ROI	La	Lb	Lc	Ld	Ra	Rb	Rc	Rd
AUC	200816	187245	210897	185949	202178	188680	219045	179270

[0132]

[0133] 평균 AUC_{Ref} : 196760 (표준 편차: \pm 13737)

[0134] 현재의 검사보다 4주 전의 측정에 비해, 9.3% 더 낮은 신호 레벨(ICG 신호 반응 속도의 변동).

[0135] AUC 값의 결정을 위한 이미지 분석(관절):

[0136] 손톱의 ROI에서 20 초 내지 300 초에서 AUC 값의 결정(93 프레임, 20 초 내지 300 초, 각각이 ROI의 세기값의 90 백분위를 가짐, 랜덤 단위).

ROI	DIP-L1	DIP-L2	DIP-L3	DIP-L4	IP-L0	DIP-R1	DIP-R2	DIP-R3	DIP-R4	IP-R0
AUC	78493	66341	41562	87098	45800	75135	82119	152175	110455	81655
AUC _{corr}	40	34	21	44	23	38	42	77	56	41
	PIP-L1	PIP-L2	PIP-L3	PIP-L4		PIP-R1	PIP-R2	PIP-R3	PIP-R4	
AUC	61238	65442	77658	70455		75440	72007	142236	175451	
AUC _{corr}	31	33	39	36		38	37	72	89	
	MCP-L1	MCP-L2	MCP-L3	MCP-L4	MCP-L0	MCP-R1	MCP-R2	MCP-R3	MCP-R4	MCP-L0
AUC	54627	63463	80693	66836	93454	78658	65738	56120	73242	102347
AUC _{corr}	28	32	41	34	47	40	33	29	37	52

[0137]

[0138]

초기 검사의 각각의 보정된 결과를 두번째 검사의 각각의 대응하는 보정된 결과로 각각 나눔으로써 활동 값 AKT가 계산된다.

[0139]

증후 관찰의 관찰:

DIP-R3: 0.71

PIP-R3: 0.65

[0140]

PIP-R4: 0.91

[0141]

이 환자에서, Infliximab[®]를 사용한 계속되는 집중 치료의 효과는, 임상적 검사의 모순된 결과와 무관하게, 4주 후에나 정량적으로 설명될 수 있었다.

[0142]

본 발명이 실현될 수 있는 요소들이, 예를 들어, 다음과 같이 열거되어 있다.

[0143]

이미지 센서로서 가능한 카메라 모델:

모델	제조업체	유형
sensicam em	PCO AG, Donaupark 11, 933309 Kelheim, Germany	EMCCD
sensicam qe		CCD
	The Cooke Corp., 6930 Metroplex Drive, Romulus, Michigan 48174, USA	
iXon ^{EM} + DU-897	Andor Technology PLC, 7 Millenium way, Springvale Business Park, Belfast, BT12 7AL, NORTHERN IRELAND	EMCCD
iXon ^{EM} + 885		EMCCD
Luca ^{EM} DL658M		EMCCD
PI-MAX: 512	Princeton Instruments Inc., 3660 Quakerbridge Road, Trenton, NJ 08619, USA	MCP+CCD(ICCD)
PhotonMAX: 512B		EMCCD
Pixis 512B		CCD
CoolSnap ES2	Photometrics, 3440 East Britannia Drive, Tucson, AZ 85706, USA	CCD
Cascade: 1K		EMCCD

[0144]

[0145] 가능한 조명 광원

유형	제조업체
레이저 다이오드	LDX Optronics, Inc., 1729 Triangle Park Drive, Maryville, TN 37801, USA
레이저 다이오드	Applied Optronics – A Division of Candela, 111 Corporate Boulevard, Building J, South Plainfield, NJ 07080, USA
레이저 다이오드	eagleyard Photonics GmbH, Rudower Chaussee 29, 12489 Berlin, Germany
레이저 다이오드	High Power Devices, Inc., 1200A Airport Rd., North Brunswick, NJ 08902, USA
LED	OSRAM Opto Semiconductors GmbH, Wernerwerkstrasse 2, D-93049 Regensburg, Germany
LED	Marubeni America Corporation, 3945 Freedom Circle, Suite 1000, Santa Clara, CA 95054, USA

[0146]

[0147] 이미지 센서로서 가능한 포토다이오드

유형	제조업체
SAE500NS, SAR500	LaserComponents GmbH, Werner-von-Siemens-Str. 15, 82140 Olching, Germany
S9251-15	HAMAMATSU PHOTONICS K.K., 325-6, Sunayama-cho, Naka-ku, Hamamatsu City, Shizuoka Pref., 430-8587, Japan
Si 에벌랜치 포토다이오드 KPDA050	949-2 Ebisu-cho, Fushimi-ku, Kyoto-shi, 612-8201 Japan

[0148]

[0149] 가능한 광학 필터 제조업체

Newport Corporation - Corion Filters, 8 E. Forge Parkway, Franklin, MA 02038, USA
Omega Optical, Inc., Delta Campus, Omega Drive, Brattleboro, VT 05301
LOT-Oriel GmbH & Co. KG, Im Tiefen See 58, D-64293 Darmstadt, Germany
Filtech Photonics Co. Ltd., Longcheng Industrial Park, Building # 3, 1st Floor West, Central Town, Longgang District, Shenzhen, China 518172

[0150]

[0151] 앞서 설명한 최신 기술의 개시 내용은 본 발명의 개개의 양태들의 구현을 위해 포함되어 있다.

[0152] 마찬가지로, 도면 내의 특징들이 다른 특징들과 관련하여 도시되어 있고 및/또는 이상에서 그리고 이하에서 전혀 언급되어 있지 않더라도, 본 발명은 도면들 내의 개개의 특징들을 포함하고 있다.

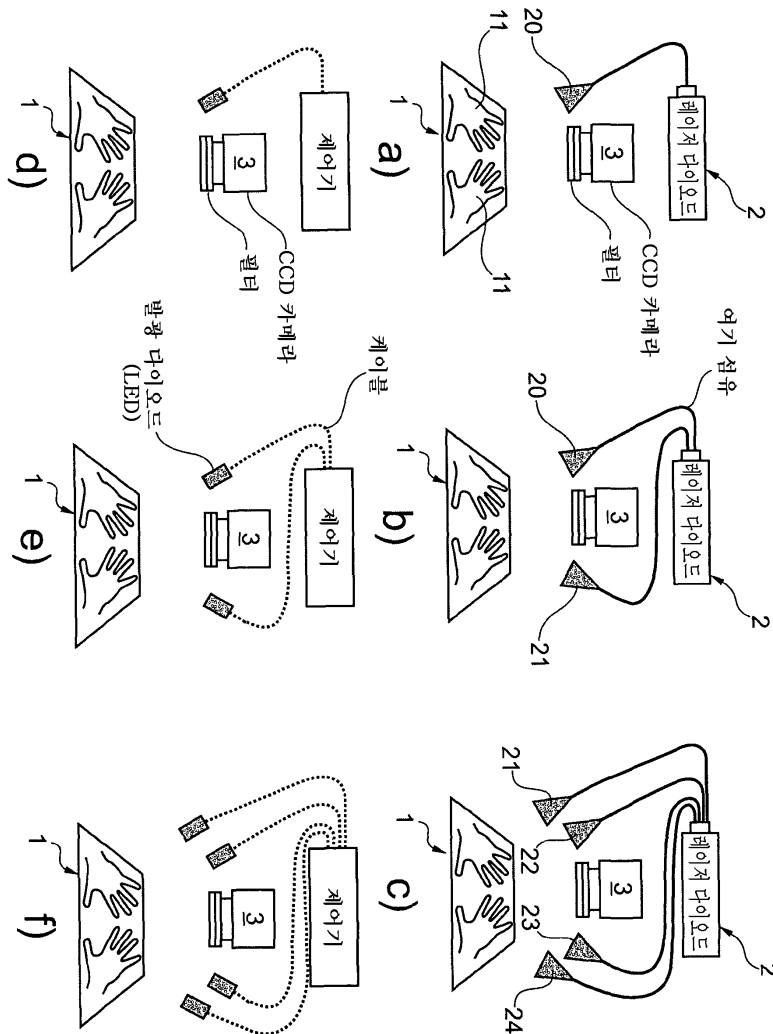
[0153] 마찬가지로, 본 발명은 다양한 실시예들 이전에 또는 그 이후에 도시되거나 언급된 특징들의 임의의 조합을 갖는 실시예들을 포함한다.

[0154]

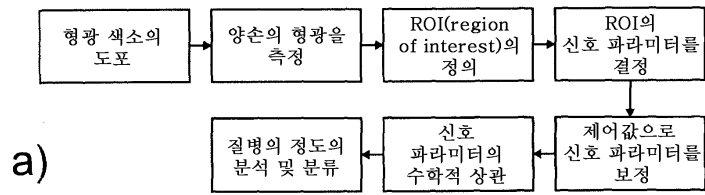
마찬가지로, 표현, 특징, 수치값 또는 범위가, 예를 들어, "다소, 또는 약, 대략, 본질적으로, 일반적으로, 최저로, 최소한" 기타 등등의 표현과 관련하여 이전에 또는 이후에 언급되는 경우, 본 발명은 정확한 표현, 특징, 수치값 또는 범위, 기타 등등을 포함한다(즉, "약 3"은 "3"을 의미하거나 "기본적으로 방사상"은 마찬가지로 "방사상"을 의미한다). 게다가, 표현 "또는/ 또는 오히려"는 "및/또는"을 의미한다.

도면

도면1

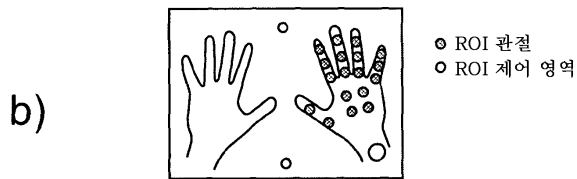


도면2



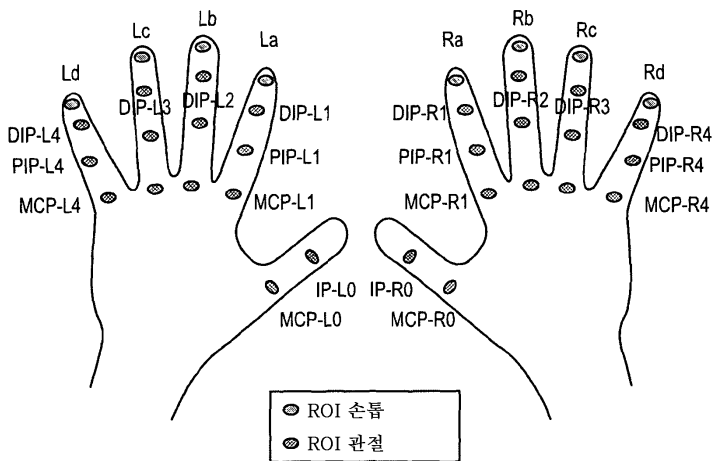
a)

가능한 ROI의 개략 표현

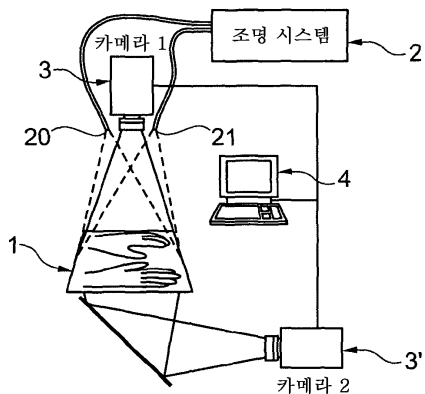


b)

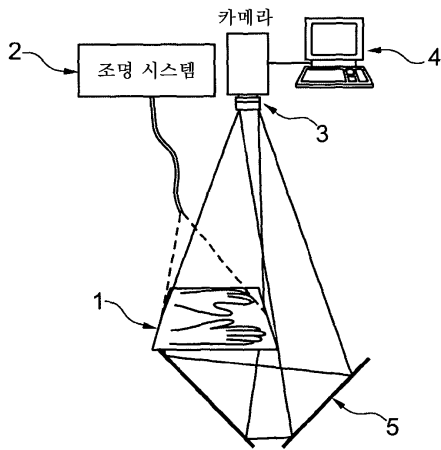
도면3



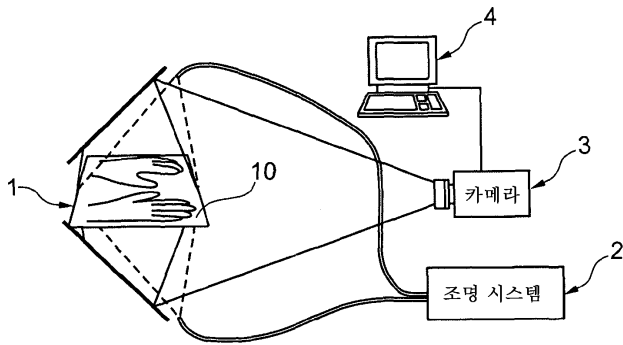
도면4



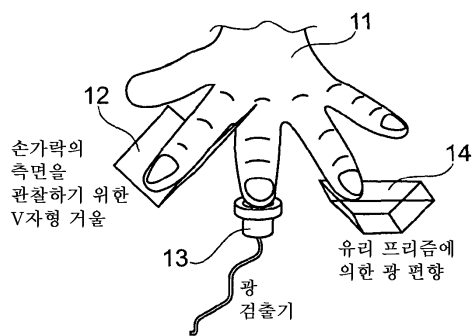
도면5



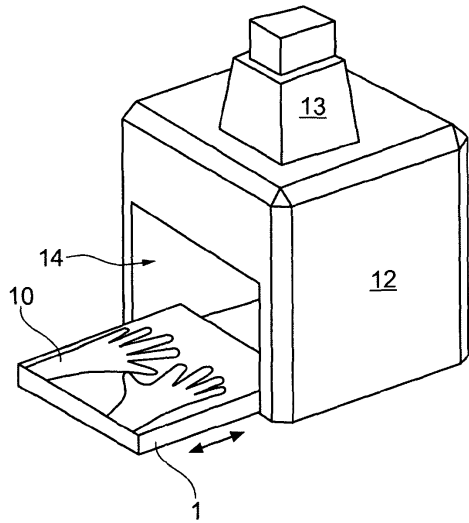
도면6



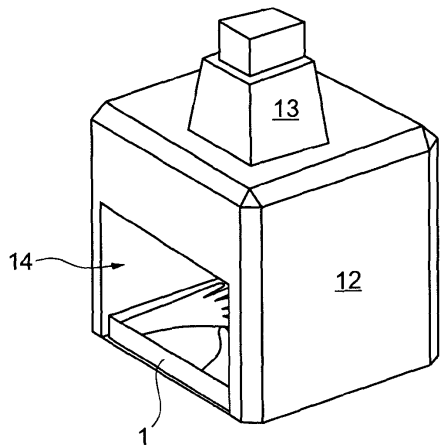
도면7



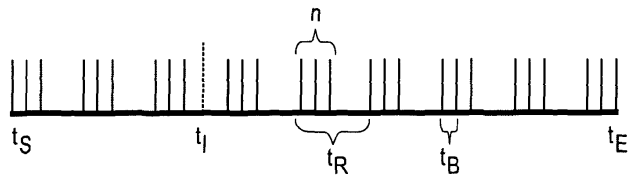
도면8a



도면8b



도면9



t_S : 측정의 시작

t_I : 색소의 주사 시간, t_I 는 또한 t_S 보다 이전일 수 있음

n : 하나의 측정 시간에 하나의 측정의 횟수, n 은 양호하게는 1 내지 20임

t_R : 측정 시간들 간의 간격, 단 $t_R > (n+1)t_B$

t_B : 하나의 측정 시간에서 하나의 측정들 간의 간격

t_E : 측정의 종료

$n=3$ 인 경우의 신호 획득의 시간 특성

专利名称(译)	用于诊断或诊断炎症性疾病 (例如类风湿性关节炎) 和/的装置和程序		
公开(公告)号	KR1020100042648A	公开(公告)日	2010-04-26
申请号	KR1020107003324	申请日	2008-08-14
申请(专利权)人(译)	美, 宝马干的		
当前申请(专利权)人(译)	美, 宝马干的		
[标]发明人	BAHNER MALTE		
发明人	BAHNER, MALTE		
IPC分类号	A61K A61B A61B5/00 A61K49/00		
CPC分类号	A61B5/4528 A61B5/0059 A61P19/08 A61P29/00 A61B5/00 A61B5/412 A61K49/00		
代理人(译)	JUNG , EUN JIN		
优先权	2008004694 2008-03-13 EP 2007114334 2007-08-14 EP		
其他公开文献	KR101599077B1		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明的第一方面涉及炎症疾病的诊断和/或包括类风湿性关节炎等的治疗监测装置。该装置至少包括支撑板或固定至少一个端部主体部分的固定模装置 (1) (11) 人。因此, 有利于放置使得其长时间舒适并且固定模具装置移动至少一个端部主体部分, 并且良好的端部主体部分例如是2的手是可能的。该固定模装置包括具有各种附件的支撑板, 所述附件包括凹槽, 碗形凹陷, 所述位置, 弹出的弹性或非弹性绳和/或环等。此外, 至少一个激发光源 (2) 至少部分地将一个端部主体部分照射到至少限定的激发波长的辐射。此外, 包括使得至少一个图像传感器 (3) 捕获来自端部主体部分 (11) 的ROI (医学感兴趣的区域) 的若干信号以及来自端部主体部分的至少一个参考信号。此外, 与本发明有关的装置包括来自ROI (医学感兴趣的区域) 的参考信号和比较器的信号。

